

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. L. Demling)

Untersuchungen der Insulinsekretion unter dem Einfluß von Theophyllin und Tolbutamid

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Otto Friedrich Wilhelm Bubmann
aus Wassertrüdingen

1976 № 406

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. L. Demling)

Untersuchungen der Insulinsekretion unter dem Einfluß von Theophyllin und Tolbutamid



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Otto Friedrich Wilhelm Bubmann
aus Wassertrüdingen

Gedruckt

mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen - Nürnberg



Dekan : Prof. Dr. E. Rügheimer
Referent : Priv.-Doz. Dr. W. Grabner
Korreferent : Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung : 11. Oktober 1976

I N H A L T

	Seite
Einleitung	1
Probanden und Methoden	3
a) Akute Versuche	3
b) Langzeitversuche	4
c) Statistik	5
Ergebnisse	
a) Akute Versuche	5
b) Langzeitversuche	13
Diskussion	18
Zusammenfassung	33
Tabellen	36
Literaturverzeichnis	51
Lebenslauf	

Einleitung

Die Sekretion des B-Zellenhormons Insulin läßt sich durch eine Vielzahl von Wirkstoffen stimulieren. Dies geht nicht allein aus *in vitro*-, sondern auch aus *in vivo*-Untersuchungen hervor. Die bislang bekannten β -zytotropen Wirkstoffe lassen sich im wesentlichen in drei Gruppen unterteilen. Zur ersten Gruppe gehören Substanzen, die ihren β -zytotropen Effekt unabhängig von Glukose entfalten. Vertreter dieser Wirkstoffpopulation sind beispielsweise Leuzin und Mannose (37,44,49). Zur zweiten Gruppe zählen Substanzen, die für ihre β -stimulierende Wirkung die Anwesenheit von Glukose benötigen. Hierbei wird der Glukose ein sogenannter permissiver Effekt auf die Insulinfreisetzung zugeschrieben. Typische Vertreter dieser Gruppe sind Arginin, zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) und Dibutyryl-cAMP (38,49,50). Die dritte Gruppe β -zytotroper Wirkstoffe setzt am Adenylcyclase-cAMP-Phosphodiesterasesystem der B-Zellen selbst an. Die Konzentration des insulinfreisetzenden cAMP kann einerseits durch die Aktivierung der Adenylcyclase bewirkt werden. Dies ist beispielsweise mit dem A-Zellenhormon Glucagon möglich (51,65). Andererseits läßt sich ein solcher Effekt auch über eine Hemmung der Phosphodiesterase erzielen. Wirkstoffe dieser Gruppe sind die Methylxanthine, wie beispielsweise Coffein oder Theophyllin (4,6,8,28,57). Aber auch das Schilddrüsenhormon Thyroxin und die diuretisch wirksamen Thiazide können einen solchen Effekt entfalten.

Die Frage, ob Sulfonylharnstoffe in Abwesenheit von Glukose die Insulinfreisetzung stimulieren, ist bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch immer nicht eindeutig geklärt. Während frühere Untersuchungen gezeigt haben, daß die Anwesenheit von Glukose für die Insulinfreisetzung durch

Sulfonylharnstoffe nicht unbedingt erforderlich ist (48,58), weisen neuere Untersuchungen darauf hin, daß die Anwesenheit von Glukose-moleküls zur Erzielung der stimulierenden Wirkung notwendig ist (1).

Die Insulinsekretion verläuft in zwei Phasen: einem steilen Peak von etwa 2 bis 10 Minuten Dauer folgt nach 20 bis 30 Minuten ein zweiter Konzentrationsanstieg des Hormons, der etwa 60 Minuten andauert (2-Pool-Theorie). Aufgrund einer solchen Sekretionscharakteristik kann angenommen werden, daß zunächst das bereits vorher gebildete und in den Granula der B-Zellen gespeicherte Insulin ausgeschüttet wird (1. Pool). Bei Fortdauer der Stimulation wird schließlich aus einem zweiten Pool sowohl gespeichertes als auch neu synthetisiertes Hormon langsam sezerniert (18).

Gegenstand der vorliegenden Arbeit waren vergleichende in-vivo-Untersuchungen zum Verhalten der Insulinsekretion nach alleiniger Stimulation der B-Zellen mit Theophyllin oder Tolbutamid sowie nach kombinierter Applikation beider Wirkstoffe. Die Dynamik der Hormonfreisetzung sollte zunächst im akuten Versuch und anschließend unter den Bedingungen der Langzeitstimulation geprüft werden. Insbesondere ergab sich die Frage, ob Theophyllin den im Tierexperiment gesicherten Einfluß auf die Insulinsekretion auch beim Menschen erkennen läßt.

Probanden und Methoden

Die Untersuchungen erfolgten an 14 stoffwechselgesunden Personen (12 Männer und 2 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 23,4 Jahren und einem mittleren Körpergewicht von 68,5 kg. Die durchschnittliche Körpergröße betrug 1,77 m.

Die Stimulationsversuche wurden an drei verschiedenen Tagen durchgeführt. Die letzte Nahrungsaufnahme mußte mindestens 12 Stunden zurückliegen. Zwei Tage vor dem Versuch wurden die Probanden kohlenhydratreich (300 g/die) ernährt. Am Tage der Untersuchung waren Nahrungsaufnahme, Rauchen und stärkere körperliche Aktivität untersagt. Jeder Proband nahm im intraindividuellen Vergleich und in randomisierter Reihenfolge an drei Stimulationsversuchen teil. Das zeitliche Intervall betrug jeweils 8 Tage. An einem Versuchstag wurde mit Theophyllin, am anderen mit Tolbutamid und an einem weiteren Versuchstag mit beiden Wirkstoffen zusammen stimuliert. Im einzelnen wurde wie folgt vorgegangen :

a) Akute Versuche :

Nach Punktion der Kubitalvene erhielten die Probanden die für den jeweiligen Versuchstag vorgesehene Bolusinjektion in Form von 0,24 g Theophyllin oder 1,0 g Tolbutamid allein bzw. in Form von 0,24 g Theophyllin + 1,0 g Tolbutamid zusammen. Über eine Verweilkanüle wurde die Vene während der Versuchsdauer von 60 Minuten mit einer langsam tropfenden, physiologischen NaCl-Lösung (200 ml) offengehalten. Blutabnahmen von je 5 ml Venenblut zur enzymatischen Blutzucker- (59) und radioimmunologischen Insulinbestimmung (21,24,25,54,70) erfolgten 15 Minuten vor Beginn der Versuche und unmittelbar vor der intravenösen Applikation der einzelnen Wirkstoffe.

Weitere Blutproben wurden 1,2,3,5,10,20,30,40,50 und 60 Minuten nach der jeweiligen Bolusinjektion entnommen.

b) Langzeitversuche :

In Ergänzung zu den akuten Versuchen wurden bei weiteren 4 Probanden mit einem Durchschnittsalter von 36,5 Jahren, einem mittleren Körpergewicht von 73 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,78 m Langzeitstimulationen durchgeführt.

Wie bei den vorausgegangenen Untersuchungen erhielten die einzelnen Probanden im intraindividuellen Vergleich entweder Theophyllin oder Tolbutamid bzw. beide Wirkstoffe zusammen. Die Versuchsanordnung wurde in folgender Weise modifiziert :

Nach einer vorausgegangenen Bolusapplikation von 0,48 g Theophyllin bzw. 0,5 g Tolbutamid oder 0,48 g Theophyllin + 0,5 g Tolbutamid wurden unmittelbar anschließend Dauertropfinfusionen mit 0,48 g Theophyllin bzw. 0,5 g Tolbutamid oder 0,48 g Theophyllin + 0,5 g Tolbutamid/60 Minuten über eine Versuchsdauer von 2 Stunden durchgeführt. Blutproben von je 5 ml Venenblut wurden 15 Minuten und unmittelbar vor der jeweiligen Bolusinjektion entnommen. Weitere Blutabnahmen erfolgten 1,2,3,4,5,8,10,15,30,45,60,75,90,105 und 120 Minuten nach der Bolusapplikation und dem gleichzeitigen Anschluß der Dauerinfusion. Auch für diese Versuche wurden die Blutzuckerwerte enzymatisch (59) und die Insulinkonzentrationen radioimmunologisch (21,24,25,54,70) bestimmt.

c) Statistik :

Die statistische Auswertung aller zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten gemessenen Blutzuckerwerte erfolgte mit Hilfe einer zweifachen Varianzanalyse und des Duncan-Tests. Ein solches Vorgehen war erforderlich, da sich für die verschiedenen Meßzeitpunkte eine Normalverteilung der Werte nicht ausschließen ließ. Der statistische Vergleich der nicht normal verteilten Insulinkonzentrationen erfolgte anhand der Varianzanalyse von Friedman. Danach wurden die Werte im Wilcoxon-Wilcox-Test für Paardifferenzen miteinander verglichen (12,56,62,68).

Ergebnisse

a) akute Versuche :

1. Verhalten der Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen nach intravenöser Bolusapplikation von 0,24 g Theophyllin

Die basalen Serum-Insulinkonzentrationen schwankten zwischen 0 und 21 $\mu\text{E/ml}$. Die Bolusgabe von Theophyllin führte bei zwei Probanden zu keiner, bei den übrigen Versuchsteilnehmern lediglich zu einer geringen Erhöhung der Hormonkonzentration (Abb. 1 und Tab. 1 a)

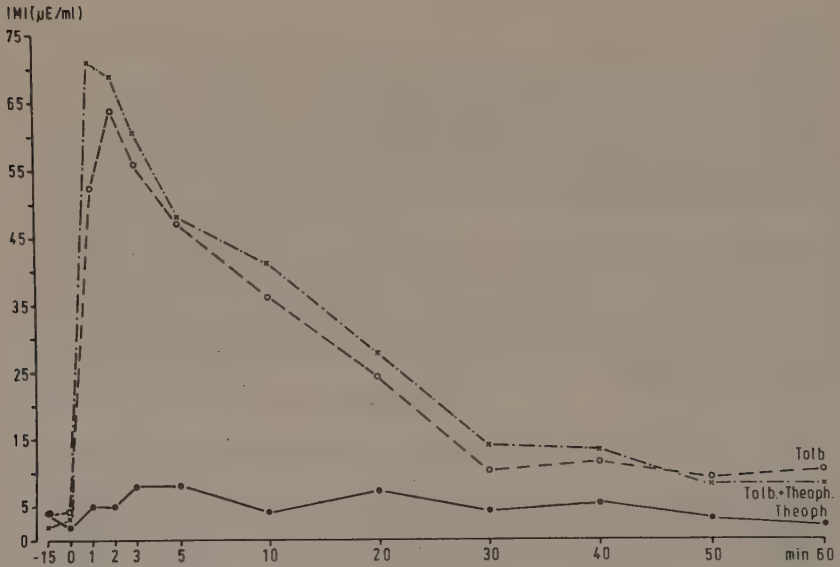


Abb. - 1 - : Insulin (IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) bei Stoffwechsel-
gesunden ($n = 14$) nach intravenöser Bolusapplikation von
a) 0,24 g Theophyllin
b) 1,0 g Tolbutamid und
c) 0,24 g Theophyllin + 1,0 g Tolbutamid.
Dargestellt sind die Mediane.

Unter Berücksichtigung der Einzelergebnisse betrug der Anstieg minimal 3, maximal 13 $\mu\text{E/ml}$. Die Gipfelwerte wurden zwischen der 2. und 20. Minute des Versuches erreicht. Der statistische Vergleich der zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten errechneten Mediane ergab, daß sich die Insulinkonzentrationen 3 und 5 Minuten nach der Bolusapplikation signifikant von den Basalwerten unterschieden ($p < 0,01$ - Tab. 1 c). Für die Mehrzahl der Patienten kann also angenommen werden, daß der geringfügige Anstieg des Insulinspiegels während der ersten 3 bis 5 Minuten des Versuches stattfindet. Der Abfall der Hormonwerte auf ihre Ausgangskonzentration, der wiederum erhebliche Schwankungen zwischen den einzelnen Versuchsteilnehmern erkennen ließ, erfolgte von der 5. bis zur 50. Minute des Versuches (Abb. 1 und Tab. 1 a). Die Berechnungen für das Gesamtkollektiv ergaben, daß sich der nach 50 Minuten gemessene Insulinspiegel wieder signifikant von dem nach 5 Minuten gemessenen Wert unterschied ($p < 0,01$ - Tab. 1 c). Insgesamt ergibt sich aus diesen Versuchsergebnissen die Schlußfolgerung, daß eine Bolusinjektion von 0,24 g Theophyllin lediglich zu einer außerordentlich geringfügigen Erhöhung der Insulinkonzentrationen im Venenblut führt; hierbei wird in der Mehrzahl der Fälle der basale Konzentrationsbereich nicht überschritten.

Die Blutzuckerwerte blieben während der gesamten Versuchsdauer nahezu konstant (Abb. 2 , Tab. 1 b). Im Vergleich zur Blutzuckerausgangskonzentration von durchschnittlich 83,3 mg/100 ml wurde allein 5 Minuten nach der akuten Bolusapplikation von Theophyllin ein höherer Wert von durchschnittlich 90,2 mg/100 ml gemessen ($0,05 > p > 0,01$ - Tab. 1 d).

Nach Überschreiten dieses Spitzenwertes fiel der Glukosespiegel wieder ab. Signifikante Konzentrationsunterschiede gegenüber den Ausgangswerten ergaben sich für die übrigen Versuchszeitpunkte nicht (Abb. 2, Tab. 1 b, Tab. 1 d).

2. Verhalten der Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen nach intravenöser Bolusapplikation von 1,0 g Tolbutamid

Die intravenöse Verabreichung von Tolbutamid ergab einen Konzentrationsanstieg von durchschnittlich 4,0 $\mu\text{E/ml}$ auf 64,0 $\mu\text{E/ml}$ nach 2 Minuten. Anschließend kam es zu einem Wiederabfall der Insulinwerte (Abb. 1, Tab. 2 a).

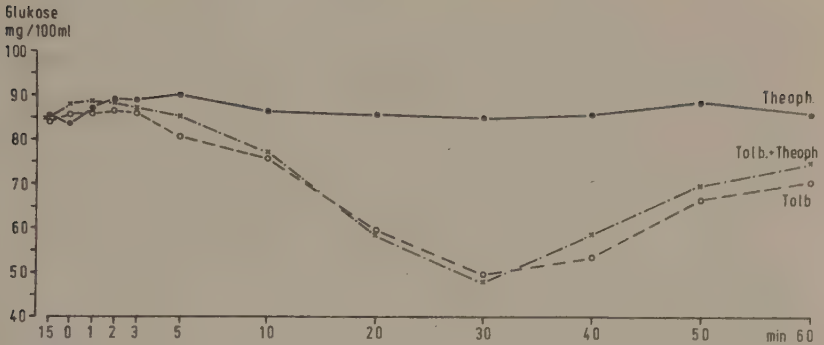


Abb. - 2 - : Glukosekonzentrationen (mg/100 ml) bei Stoffwechsel-
gesunden (n = 14) nach intravenöser Bolusapplikation
von

a) 0,24 g Theophyllin

b) 1,0 g Tolbutamid und

c) 0,24 g Theophyllin + 1,0 g Tolbutamid.

Dargestellt sind die Mittelwerte.

Bei den meisten Versuchsteilnehmern wurde die Ausgangskonzentration nach 30 Minuten wieder erreicht. Nach diesem Versuchszeitpunkt blieben die Insulinspiegel weitgehend konstant (Abb. 1, Tab. 2 a).

Die Gipfelkonzentrationen zeigten eine große individuelle Schwankungsbreite. So lagen die Maximalwerte zwischen 43 und 166 $\mu\text{E/ml}$ (Tab. 2 a). Vergleicht man die Sekretionsdynamik der einzelnen Probanden, so wurden die Spitzenkonzentrationen in einigen Fällen bereits nach einer Minute, bei den meisten Versuchsteilnehmern nach 2 Minuten, bei einigen anderen Probanden auch erst nach 3 oder 5 Minuten erreicht (Tab. 2 a). Aufgrund der statistischen Berechnung konnte gezeigt werden, daß die Tolbutamid-Applikation eine stark ausgeprägte Insulinfreisetzung bewirkte ($p < 0,01$ - Tab. 2 c).

Die Blutzuckernüchternwerte lagen bei diesem Versuch zwischen 66 und 102 mg/100 ml, der Mittelwert betrug 85,4 mg/100 ml. Die hypoglykämischen Konzentrationen lagen zwischen 29 und 57 mg/100 ml. Der nach 30 Minuten registrierte Mittelwert betrug hier 49,7 mg/100 ml (Abb. 2, Tab. 2 b, 2 d).

Aus den statistischen Berechnungen ging hervor, daß der Blutzuckerabfall 10 Minuten nach Tolbutamid-Applikation einsetzt. Der Wiederanstieg erfolgte ab der 30. Minute, unter Berücksichtigung der Einzelwerte bei den meisten Probanden jedoch erst ab der 40. Minute. Basale und hypoglykämische Konzentrationen unterschieden sich signifikant ($p < 0,005$ - Tab. 2 d). Am Ende des 1-stündigen Versuches waren die Ausgangswerte bei der Mehrzahl der Probanden noch nicht wieder erreicht. Die mittlere Endkonzentration betrug 70,8 mg/100 ml (Abb. 2, Tab. 2 b, Tab. 2 d).

3. Verhalten der Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen nach kombinierter Applikation von Theophyllin und Tolbutamid

Die kombinierte Bolusapplikation von 0,24 g Theophyllin und 1,0 g Tolbutamid führte zu einem raschen und steilen Anstieg der Insulinwerte (Abb. 1, Tab. 3 a). Die Ausgangskonzentration bei diesem Versuch betrug im Durchschnitt $3,0 \mu\text{E/ml}$, der mittlere Spitzenwert, der 60 Sekunden nach Beendigung der kombinierten Applikation der beiden Wirkstoffe gemessen wurde, betrug $71,0 \mu\text{E/ml}$ ($p < 0,01$ - Tab. 3 a, Tab. 3 c). Anschließend kam es zu einem kontinuierlichen Wiederabfall des Insulinspiegels (Abb. 1, Tab. 3 a). Bei einigen Probanden waren die Ausgangswerte am Ende des 1-stündigen Versuches noch nicht wieder erreicht (Tab. 3 a). Vergleicht man die Einzelwerte, so zeigte sich bei den Ausgangswerten ein Konzentrationsbereich zwischen 0 und $8 \mu\text{E/ml}$, bei den Maximalwerten ein solcher zwischen 49 und $170 \mu\text{E/ml}$ (Tab. 3 a). Die Mehrzahl der Probanden erreichte den Sekretionsgipfel bereits nach 1 Minute, zwei Probanden nach 2 Minuten und drei Probanden nach 3 Minuten (Tab. 3 a).

Der mittlere Blutzuckerausgangswert betrug vor der kombinierten Injektion von Theophyllin und Tolbutamid $88,3 \text{ mg/100 ml}$ (Abb. 2, Tab. 3 b, 3 d). Die aufgrund der Wirkstoffgabe induzierte Insulinsekretion ergab einen mittleren Hypoglykämiewert von $48,8 \text{ mg/100 ml}$ nach 30 Minuten ($p < 0,005$ - Tab. 3 b, Tab. 3 d). Der niedrigste Wert zu diesem Versuchszeitpunkt betrug 36 mg/100 ml , der höchste 63 mg/100 ml . Die Basalwerte schwankten zwischen 80 mg/100 ml und 97 mg/100 ml (Tab. 3 b).

Aufgrund der statistischen Berechnungen konnte festgestellt werden, daß der Abfall der Glukosekonzentrationen bereits 5 Minuten nach Abschluß der kombinierten Injektion beider Wirkstoffe einsetzte. Der Wiederanstieg des Blutzuckerspiegels erfolgte bei der Mehrzahl der Probanden ab der 30. Minute, unter Berücksichtigung der Einzelwerte zwischen der 30. und 40. Minute. Der nach 1 Stunde gemessene Endwert von durchschnittlich 75 mg/100 ml lag wiederum unter der Ausgangskonzentration (Tab. 3 b, Tab. 3 d).

4. Vergleich der Insulinsekretionsdynamik und des Blutzuckerhaltens nach intravenöser Bolusapplikation von Theophyllin, Tolbutamid und Theophyllin + Tolbutamid

Die Sekretionsdynamik des B-Zellenhormons war dadurch gekennzeichnet, daß das Maximum der Insulinkonzentration nach der kombinierten Gabe von Tolbutamid und Theophyllin bei den meisten Probanden 1 Minute früher erreicht wurde als nach der alleinigen Applikation von Tolbutamid. (Abb.1) Darüberhinaus zeigte sich, daß die Gipfelwerte nach der kombinierten Verabreichung beider Wirkstoffe bei der Mehrzahl der Probanden höher waren als nach der Injektion von Tolbutamid allein.

Vergleicht man das Blutzuckerverhalten unter diesen beiden Stimulationsbedingungen, so läßt sich feststellen, daß der Blutzuckerabfall nach der kombinierten Verabreichung der beiden Wirkstoffe durchschnittlich 5 Minuten früher einsetzte als nach der alleinigen Bolusapplikation von Tolbutamid. Der Minimalwert wurde dagegen bei der Mehrzahl der Patienten übereinstimmend nach 30 Minuten gemessen. (Abb.2)

Aus den statistischen Analysen ging weiterhin hervor, daß nach kombinierter Verabreichung von Theophyllin und Tolbutamid der Blutzuckeranstieg bei der Mehrzahl der Probanden rascher erfolgte, d.h., zwischen der 30. und 40. Minute, bei alleiniger Tolbutamidgabe dagegen erst zwischen der 40. und 50. Minute.

Berücksichtigt man die Gesamtsekretion des Insulins, so war nach alleiniger Theophyllingabe eine nur geringe Insulinsekretion nachweisbar, die sich im Bereich basaler Konzentrationen bewegte. Die Insulinfreisetzung nach alleiniger Tolbutamidgabe unterschied sich nicht signifikant von der nach kombinierter Wirkstoffapplikation. Hochsignifikant dagegen war unter beiden Stimulationsbedingungen der Unterschied zu der geringen Sekretion nach Theophyllingabe.

b) Langzeitversuche

1. Verhalten der Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen nach Bolusapplikation und nachfolgender Langzeitinfusion von Theophyllin

Die bei vier Probanden gemessenen Insulinausgangskonzentrationen lagen zwischen 1 und 21 $\mu\text{E/ml}$. Die Insulinsekretion zeigte unter den gewählten Versuchsbedingungen einen biphasischen Verlauf. Zunächst wurde zwischen der 4. und 8. Minute des Versuches ein Konzentrationsanstieg auf das 2- bis 6-fache der Ausgangswerte erreicht. Die Gipfelkonzentrationen schwankten bei den vier Versuchsteilnehmern zwischen 24 und 31 $\mu\text{E/ml}$ (Abb. 3, Tab. 4a). Der nachfolgende Konzentrationsabfall erreichte in allen Fällen den basalen Konzentrationsbereich. Bei einem Versuchsteilnehmer kam es nach 30, bei einem weiteren nach 45 und bei den beiden anderen nach 60 Minuten zu einem erneuten Konzentrationsanstieg; die erreichten Gipfelwerte lagen zwischen 25 und 35 $\mu\text{E/ml}$ (Abb. 3, Tab. 4 a).

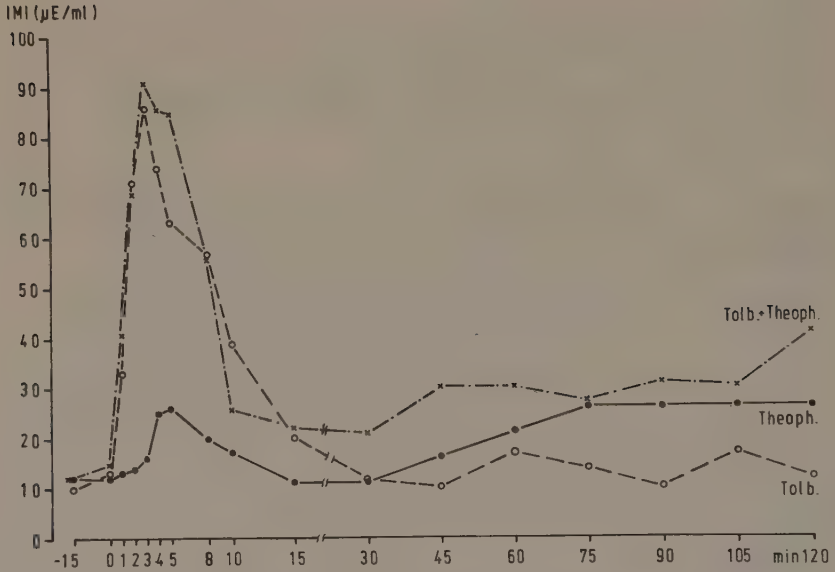


Abb. - 3 - : Insulin (IMI)-Konzentrationen (µE/ml) bei Stoffwechsel-
gesunden (n = 4) nach

- intravenöser Bolusapplikation von 0,48 g Theophyllin und
nachfolgender Langzeitinfusion mit 0,48 g Theophyllin/60 Min.
über 2 Stunden
- intravenöser Bolusapplikation von 0,5 g Tolbutamid und
nachfolgender Langzeitinfusion mit 0,5 g Tolbutamid/60 Min.
über 2 Stunden
- kombinierter intravenöser Bolusapplikation von 0,48 g Theo-
phyllin + 0,5 g Tolbutamid und nachfolgender Langzeit-
infusion mit 0,48 g Theophyllin + 0,5 g Tolbutamid/60 Min.
über 2 Stunden. Dargestellt sind die Mittelwerte.

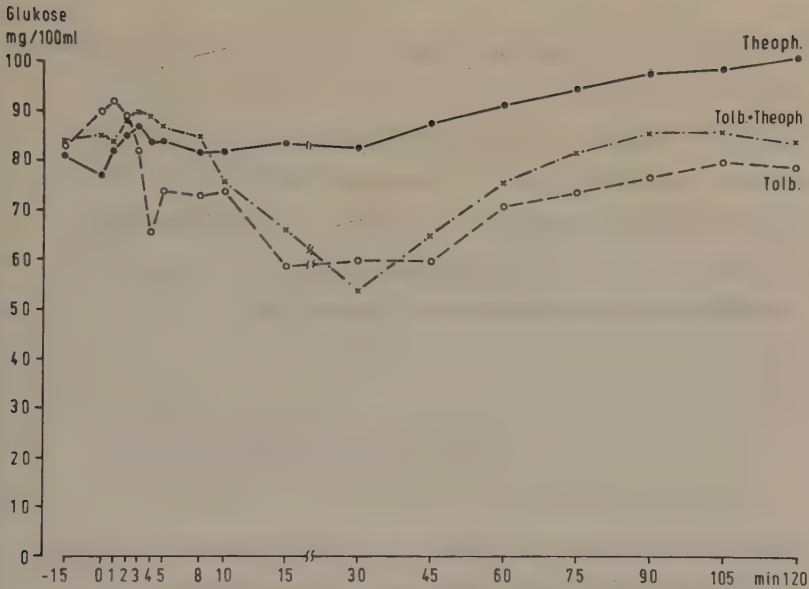


Abb. - 4 - : Glukosekonzentrationen (mg/100 ml) bei Stoffwechselgesunden (n = 4) nach

- intravenöser Bolusapplikation von 0,48 g Theophyllin und nachfolgender Langzeitinfusion mit 0,48 g Theophyllin/60 Min. über 2 Stunden
 - intravenöser Bolusapplikation von 0,5 g Tolbutamid und nachfolgender Langzeitinfusion mit 0,5 g Tolbutamid/60 Min. über 2 Stunden
 - kombinierter intravenöser Bolusapplikation von 0,48 g Theophyllin + 0,5 g Tolbutamid und nachfolgender Langzeitinfusion mit 0,48 g Theophyllin + 0,5 g Tolbutamid/60 Min. über 2 Stunden.
- Dargestellt sind die Mittelwerte.

Die Konzentrationsunterschiede zwischen 1. und 2. Sekretionsgipfel waren nur gering.

Die Blutzuckerausgangswerte schwankten bei den vier Versuchsteilnehmern zwischen 71 und 82 mg/100 ml. Wie bereits bei den akuten Versuchen, so wurde auch hier ein geringfügiger Konzentrationsanstieg beobachtet. Die zwischen der 90. und 120. Minute gemessenen Werte lagen 22 bis 30 mg/100 ml über den jeweiligen Ausgangswerten (Abb. 4, Tab. 4 b).

2. Verhalten der Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen nach Bolus-applikation und nachfolgender Langzeitinfusion von Tolbutamid

Die Insulinausgangswerte lagen bei diesem Versuch zwischen 8 und 16 $\mu\text{E/ml}$. Der Sekretionsverlauf war monophasisch. Das Sekretionsmaximum wurde bei zwei Probanden 3 Minuten, bei einem Versuchsteilnehmer 8 und bei einem weiteren 10 Minuten nach Verabreichung des Sulfonylharnstoffs registriert. (Abb. 3, Tab. 4 a). Die maximalen Konzentrationen schwankten zwischen 68 und 220 $\mu\text{E/ml}$. Anschließend kam es zu einem kontinuierlichen Wiederabfall bis zum Ende der Versuchsperiode (Abb. 3, Tab. 4 a). Die über 2 Stunden infundierte Tolbutamidmenge von 0,5 g/Stunde reichte offenbar nicht aus, eine gesteigerte Insulinsekretion über den gesamten Versuchszeitraum zu unterhalten.

Basale Insulinwerte wurden bei zwei Versuchsteilnehmern bereits nach 15 Minuten, bei den zwei weiteren Probanden nach 30 Minuten des Versuches gemessen (Abb. 3, Tab. 4 a).

Die simultan zu den Insulinspiegeln bestimmten Blutzuckerkonzentrationen lagen zu Beginn des Versuches zwischen 81 und 107 mg/100 ml. Der niedrigste Wert wurde bei einem Probanden bereits nach 15 Minuten, bei einem weiteren nach 30 Minuten und bei zwei Probanden nach 45 Minuten erreicht. Anschließend kam es zu einem kontinuierlichen Wiederanstieg. Die niedrigsten Konzentrationen bewegten sich zwischen 25 und 63 mg/100 ml. Die nach 2 Stunden gemessenen Endwerte lagen bei zwei Probanden im Bereich der Ausgangskonzentrationen bzw. etwas darüber, bei den anderen beiden Versuchsteilnehmern lagen die Werte 10 bzw. 15 mg/100 ml unter dem basalen Niveau (Abb. 4, Tab. 4 b).

3. Verhalten der Insulin- und Blutzuckerkonzentrationen nach Bolus-
applikation und nachfolgender Langzeitinfusion von Theophyllin
+ Tolbutamid

Bei diesem Versuch lagen die Insulinausgangskonzentrationen im Bereich von 11 bis 19 $\mu\text{E/ml}$ (Abb. 3, Tab. 4 a). Die kombinierte Gabe der beiden Wirkstoffe ließ wiederum einen zweigipfeligen Sekretionsverlauf erkennen (Abb. 3). Bei zwei Versuchsteilnehmern wurde nach 3 Minuten bereits der Maximalwert von 74 bzw. 204 $\mu\text{E/ml}$ erreicht, bei den beiden anderen Probanden wurde die Gipfelkonzentration nach 5 Minuten registriert, sie betrug 70 bzw. 112 $\mu\text{E/ml}$ (Tab. 4 a). Anschließend kam es in allen Fällen zu einem raschen Absinken der Insulinspiegel. Die niedrigsten vor dem Wiederanstieg registrierten Insulinkonzentrationen lagen zwischen 16 und 23 $\mu\text{E/ml}$ (Tab. 4 a). Diese Werte wurden nach 15 bzw. 30 Minuten des Versuches beobachtet.

Der erneute Konzentrationsanstieg erfolgte im Vergleich zur anfänglichen Insulinfreisetzung erheblich langsamer; das erreichte Niveau lag deutlich über den Ausgangskonzentrationen (Abb. 3, Tab. 4 a).

Die basalen Glukosewerte schwankten bei den vier Versuchsteilnehmern zwischen 80 und 90 mg/100 ml (Abb. 4, Tab. 4 b). Die kombinierte Applikation von Theophyllin und Tolbutamid bewirkte einen deutlich ausgeprägten Blutzuckerabfall. Der niedrigste Wert wurde bei drei Probanden nach 30 Minuten, bei einem weiteren nach 45 Minuten gemessen. Die hypoglykämischen Konzentrationen lagen im Bereich von 50 bis 56 mg/100 ml. Die Ausgangswerte wurden zwischen der 75. und 90. Minute erreicht (Abb. 4, Tab. 4 b).

Diskussion

Aus den vorliegenden Ergebnissen, insbesondere aus denen der Langzeitversuche geht hervor, daß Theophyllin eine β -zytotrope Wirkung entfaltet. Dieser aus tierexperimentellen Ergebnissen bereits bekannte Effekt konnte nicht ohne weiteres auf menschliche Verhältnisse übertragen werden. Die nur wenigen bislang durchgeführten Untersuchungen ließen aufgrund verschiedener Versuchsanordnungen keine einheitliche Aussage zu.

Im folgenden sollen die bislang im Experiment erarbeiteten Erkenntnisse diskutiert werden.

Anhand von Inkubationsversuchen mit verschiedenen Pankreaspräparationen konnte gezeigt werden, daß die Insulinsekretion durch den Zusatz von Theophyllin gesteigert wird. Diese für verschiedene Tierspezies zutreffende Beobachtung wurde übereinstimmend von zahlreichen Autoren bestätigt. Die Inkubationsversuche erfolgten mit Pankreasstückchen von Ratten (5,45) und Kaninchen (69), mit Pankreaskulturen von jungen Schweinen und Ratten (31), mit Inselkulturen der Maus (2), mit isolierten Inseln von Ratten (1,51,53,64,66) sowie mit Kulturen von foetalem Rattenpankreas (37,38,39). Aus all diesen Experimenten ging hervor, daß die Theophyllin-induzierte Insulinsekretion an die Anwesenheit von Glukose gebunden ist. So konnte nachgewiesen werden, daß der β -zytrotrope Effekt der Methylxanthine bei Abwesenheit von Glukose entweder ganz ausbleibt oder nur in sehr geringem Ausmaß nachweisbar ist. Andererseits nahm die Insulinsekretion mit steigender Glukosekonzentration im Inkubationsmedium zu. Dies trifft auch für niedrige Konzentrationsbereiche zu, in denen Glukose selbst noch keine insulinfreisetzende Wirkung entfaltet. Demnach wäre es gerechtfertigt, an ein Zusammenwirken zwischen Methylxanthinen einerseits und Monosacchariden bzw. deren Stoffwechsel andererseits zu denken. So wird heute angenommen, daß die Aufgabe der Glukose und anderer metabolisierbarer Monosaccharide und vielleicht auch die von Metaboliten des Kohlenhydratabbaues darin besteht, notwendige Kofaktoren, wie z.B. ATP und NADPH, für die insulinfreisetzende Wirkung der Methylxanthine zur Verfügung stellen (1,33).

Die stimulierende Wirkung der Methylxanthine auf die Insulinsekretion wird der ihnen eigenen Hemmung der Phosphodiesterase zugeschrieben, die das zyklische AMP in das unwirksame 5'-AMP aufspaltet. Diese Arbeitshypothese ist das Ergebnis verschiedener tierexperimenteller Untersuchungen. So wurde einerseits nach Coffein- bzw. Theophyllingabe eine Zunahme an cAMP in isolierten Langerhansschen Inseln der Ratte beobachtet (51,65), andererseits nahm die Insulinsekretion in Gegenwart von Glukose durch den Zusatz von cAMP-Dibutytrat zu Kulturen foetaler Inseln der Ratte (38), zu Pankreasstückchen menschlicher Foeten (50) und des Goldhamsters sowie zu isolierten Inseln der Ratte (Ammon, persönl. Mitteilung) signifikant zu.

Somit hat die Schlußfolgerung, daß Theophyllin die Insulinsekretion durch Hemmung des Abbaues von cAMP verstärkt, durchaus ihre Berechtigung (45).

Die anhand von Inkubationsversuchen postulierte Hemmung der Phosphodiesterase durch Methylxanthine konnte durch Untersuchungen des Insulinstoffwechsels untermauert werden. So wurde die Aktivität der Phosphodiesterase bei Inkubationsversuchen mit isolierten Inseln der normalen Maus zu 50 % (8), bei Versuchen mit Inseln der fettsüchtigen Maus zu 93 % (6) und bei isolierten Inseln des Meerschweinchens ebenfalls zu 50 % durch Theophyllin gehemmt (57).

Zu ähnlichen Resultaten führten Untersuchungen an Inselzelltumoren des syrischen Goldhamsters, bei denen 10 mM Theophyllin die Phosphodiesterase zu 69 % hemmten (28). Der Inaktivierung der Phosphodiesterase entsprechend wurde in isolierten Inseln der Ratten ein Anstieg des cAMP in Gegenwart von Theophyllin beobachtet (52,64).

Bei weiteren Untersuchungen des Inselstoffwechsels wurde man auf die große Bedeutung des intrazellulären, ionisierten Kalziums aufmerksam. Die Wirkung dieses Ions auf die Insulinsekretion soll u.a. darin bestehen, die Kontraktion der Mikrofilamente auszulösen, die ihrerseits Granula, die Insulin gespeichert enthalten, zur Emiozytose bringen (35). An isolierten Inseln konnte man nach Zusatz von Theophyllin eine vermehrte intrazelluläre Freisetzung von Kalziumionen beobachten (43).

Die durch Methylxanthine induzierte Insulinsekretion scheint auch für das menschliche Pankreas zuzutreffen. Dies geht aus verschiedenen in vitro-Versuchen hervor, die auf eine β -zytotrope Eigenschaft von Purinkörpern hinweisen. So wurde anhand von Inkubationsversuchen mit Pankreasstückchen menschlicher Foeten (50), mit isolierten Inseln vom Menschen (3) und mit Kulturen vom foetalen Pankreas (23) beobachtet, daß die Abgabe von Insulin an das Inkubationsmedium nach Stimulation mit Theophyllin zunimmt.

Während die Inkubationsversuche lediglich Aussagen über die B-Zellen-stimulierende Eigenschaft der Methylxanthine zuließen, konnte anhand von Perfusionsexperimenten auch die Dynamik des Sekretionsverlaufes studiert werden. Insbesondere ergab sich die Frage, ob die Glukose-induzierte Insulinsekretion, die einer biphasischen Dynamik unterliegt, auch durch Methylxanthine ausgelöst werden kann. Aus Perfusionsversuchen mit stimulierenden Glukosekonzentrationen ist bekannt, daß der Glukose-reiz innerhalb weniger Sekunden zu einer rasch ansteigenden Insulin-

sekretion führt, die nach 5 bis 10 Minuten wieder nachläßt und im weiteren Versuchsverlauf wieder allmählich ansteigt und einen zweiten Gipfel erreicht (8,18). Dieser biphasische Kurvenverlauf hat zu der Vermutung geführt, daß das freigesetzte Insulin aus zwei verschiedenen Pools stammen müsse, einem ersten, rasch verfügbaren und einem zweiten Pool, der neben präformiertem auch neusynthetisiertes Insulin freigibt (18).

Für die Methylxanthine konnte eine ähnliche Sekretionsdynamik nachgewiesen werden. Sie war jedoch stark von der anwesenden Glukosekonzentration abhängig. Bei Abwesenheit von Glukose führte Theophyllin am isolierten perfundierten Rattenpankreas lediglich zur Ausbildung eines ersten Peaks, dem kein eindeutiger zweiter Anstieg folgte (9). Der Zusatz von Glukose zum Perfusionsmedium ließ dagegen einen deutlichen Zweiphasenverlauf der Insulinsekretion erkennen (7,10,47). Diese Befunde legen die Vermutung nahe, daß der erste Peak der durch Methylxanthine induzierten Insulinsekretion mit Hilfe zelleigener Energie bewältigt werden kann, der länger anhaltende zweite Peak dagegen an die Anwesenheit von Glukose oder Glukosemetaboliten gebunden ist. Für diese Vorstellung sprechen auch Befunde, nach denen ein zweiter Sekretionsgipfel auch dann auftritt, wenn anstelle von Glukose Zitrat oder Pyruvat dem Perfusionsmedium zugesetzt werden (9,10). Auch die nicht metabolisierbaren Zucker Galaktose und Glukosamin riefen am perfundierten Rattenpankreas zusammen mit Theophyllin einen deutlichen ersten und zweiten Peak hervor.

Da dieser Effekt nicht mit der Energiebereitstellung oder anderen Kofaktoren aus dem Glukosemetabolismus zusammenhängen kann, wird von einigen Autoren ein Glukoserezeptor mit breitem Spektrum gegenüber Zuckern postuliert, über den die Stimulierung der Insulinsekretion erfolgen soll (37).

Faßt man die bislang vorliegenden diskutierten Ergebnisse zusammen, so läßt sich die Wirkung der Methylxanthine auf die Insulinsekretion wie folgt beschreiben :

Methylxanthine führen primär zu einer Hemmung der cAMP-Phosphodiesterase, die eine Zunahme des β -zellulären cAMP bedingt. Der Anstieg des cAMP führt zu einer Konzentrationserhöhung des intrazellulär ionisierten Kalziums, das vermutlich seinerseits eine Kontraktion der Mikrofilamente auslöst und damit die insulinenthaltenden Granula zur Emiozytose bringt. Der Sekretionsvorgang scheint hierfür den Abbau von Glukose zu benötigen, dessen wichtigste Aufgabe die Bereitstellung von Energie in Form von ATP sowie von NADPH sein dürfte.

Aufgrund der in vitro-Beobachtungen lag es nahe, die durch Methylxanthine induzierte Insulinsekretion auch im in vivo-Versuch zu prüfen. Die bisher vorliegenden Studien dieser Art führten zu widersprüchlichen Ergebnissen.

Bei Mäusen, die 1 Stunde gefastet hatten, konnte 10 Minuten nach intravenöser Bolusapplikation von 1 mg Aminophyllin keine Zunahme der Insulinkonzentration im Serum gefunden werden (40).

Auch bei foetalen und neugeborenen Affen wurde nach intravenöser Injektion von 1,5 mg/kg KG Aminophyllin kein Anstieg des Insulinspiegels beobachtet (16). Auch bei Stachelmäusen führte die Applikation von 240 mg/kg Aminophyllin zu keinem signifikanten Anstieg des Serum-Insulinspiegels, bei normalen Mäusen dagegen konnte ein Konzentrationsanstieg des Hormons beobachtet werden (11).

Die beim Menschen bislang durchgeführten Untersuchungen lassen ebenfalls keine einheitlichen Aussagen zu. Einerseits wurde beobachtet, daß kontinuierlich infundiertes Theophyllin in einer Dosierung von 25 mg/min. zu einem deutlichen Anstieg der Serum-Insulinkonzentration führte (20), während über 2 Stunden verfolgte Messungen nach intravenöser Bolusapplikation von 1 g Theophyllin nur eine geringfügige Zunahme des Serum-Insulinspiegels erkennen ließen (46).

Faßt man die nur wenigen beim Menschen erhobenen Befunde und die Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen zusammen, so ergeben sich zumindest einige Hinweise, die den anhand von in vitro-Experimenten gefundenen β -zytotropen Effekt der Methylxanthine auch für die in vivo-Bedingungen rechtfertigen. Die zum Teil unterschiedlichen Schlußfolgerungen aus den vorgelegten in vivo-Versuchen haben ihre Ursachen in den nicht einheitlichen und damit auch nicht vergleichbaren Versuchsbedingungen und den verschiedenen Theophyllinmengen, die für die Versuchszwecke eingesetzt wurden.

Die hier durchgeführten Untersuchungen über den Einfluß von Theophyllin auf die Insulinsekretion wurden unter den Bedingungen des akuten Versuchs und denen der Langzeitinfusion geprüft. Darüberhinaus sollte im intraindividuellen Vergleich festgestellt werden, ob sich quantitative und sekretionsdynamische Unterschiede gegenüber der β -zytotropen Wirkung von Tolbutamid erkennen lassen. Zudem ergab sich anhand der kombinierten Stimulation mit beiden Wirkstoffen die Möglichkeit, modifizierende Einflüsse der Einzelsubstanz auf die Insulinsekretion zu erfassen.

Die akuten Stimulationen mit Theophyllin allein ließen eine nur außerordentlich geringfügige Insulinsekretion erkennen. Statistisch signifikante Unterschiede fanden sich lediglich 3 und 5 Minuten nach der Bolusapplikation des Purinkörpers. Demgegenüber war die Tolbutamid-induzierte Insulinsekretion extrem hoch.

Für die nur diskret ausgeprägte Insulinfreisetzung nach akuter Applikation von 0,24 g Theophyllin müssen verschiedene Ursachen diskutiert werden. So erfolgten die Serum-Insulinbestimmungen im Venenblut.

Es muß daher angenommen werden, daß ein erheblicher Teil des sezernierten Hormons durch die Leberpassage bei einer solchen Versuchsanordnung nicht mit erfaßt wird. Seit langem ist bekannt, daß bereits bei der ersten Leberpassage 50 % des aus den β -Zellen freigesetzten Insulins in der Leber abgebaut und damit unwirksam werden, deshalb wäre es zweckmäßig, die in der Venenperipherie gemessenen Insulinkonzentrationen mit den in der Pfortader registrierten Werten zu vergleichen.

Hierzu wären jedoch Katheteruntersuchungen über die Nabelvene erforderlich gewesen - eine Versuchsanordnung, für die sich nur selten freiwillige Versuchspersonen zur Verfügung stellen.

Ob die nach akuter Theophyllinapplikation beobachtete geringfügige Insulinsekretion einer wirkstoffbedingten Hormonfreisetzung entspricht, kann letztlich nicht entschieden werden. Möglicherweise spielen hierbei auch Streßmechanismen eine Rolle. So ist bekannt, daß Wechselwirkungen zwischen Methylxanthinen und anderen Hormonen auftreten, die die Methylxanthin-bedingten Einflüsse auf die Insulinsekretion modifizieren. Im in vitro-Versuch konnte beispielsweise gezeigt werden, daß bestimmte Hormone die Insulinsekretion hemmen können. Ein solcher Effekt auf die Glukose-induzierte Freisetzung von Insulin besitzen die biogenen Amine Adrenalin und Noradrenalin sowie Serotonin (10,43,51,69). Während Katecholamine im Fettgewebe und in der Leber das Adenylcyclasesystem stimulieren und damit die Konzentration des in diesen Organen gespeicherten cAMP erhöhen, wird der cAMP-Gehalt isolierter Inseln durch den Zusatz von Adrenalin vermindert (51). Aus diesem konkurrierenden Verhalten ergibt sich eine Hemmung der durch Theophyllin stimulierten Freisetzung von Insulin (64). Daß dieses Phänomen auch für das in vivo-Experiment am Menschen Gültigkeit haben könnte, muß zumindest für die Bedingungen der Streßsituation mit gleichzeitig vermehrter Katecholamin-Freisetzung erwogen werden. Möglicherweise muß auch für die hier durchgeführten akuten Versuche ein quantitativ wirksamer Streßeffect mit Auswirkung auf die Hormonsekretion angenommen werden.

Adrenalin und Noradrenalin hemmen die glukoseinduzierte Insulinsekretion vornehmlich über eine Erregung der adrenergen α -Rezeptoren der B-Zelle. Dies geht vor allem daraus hervor, daß ein solcher Hemmeffekt bei Blockade der α -Rezeptoren durch Phentolamin nicht beobachtet werden kann (43). So konnte auch an isolierten Inseln der Ratte gezeigt werden, daß die Theophyllin-induzierte Insulinsekretion unter dem gleichzeitigen Einfluß von Adrenalin nur unter der Voraussetzung nicht verändert wird, wenn dem Medium der α -Blocker Phentolamin zugesetzt wird (43,64,65). Bei Anwesenheit des α -Blockers Phentolamin unterbleibt auch die durch Adrenalin hervorgerufene Abnahme des cAMP (64,65). Somit kommt dem Sympathikotonus offenbar eine wichtige gegenregulatorische Funktion bei der Freisetzung von Insulin zu, die sich nicht allein auf die Stimulation durch Glukose, sondern auch auf die durch das cAMP-System erstreckt.

Die Frage, ob die Wirkung der Methylxanthine auf die Insulinsekretion in vivo in einem Zusammenhang mit der Sympathikusaktivität steht, wurde unter Anwendung sympathikolytischer Maßnahmen geprüft. Hierbei ergab sich, daß die nur gering ausgeprägte insulinfreisetzende Wirkung von Theophyllin nach Adrenalectomie deutlich zunimmt. Diese Beobachtung, die an hungernden Ratten (64) und auch bei adrenalectomierten Versuchspersonen (20) gemacht wurde, untermauert die Hypothese, daß die Theophyllin-induzierte Insulinsekretion in vivo unter dem hemmenden Einfluß gleichzeitig freigesetzter Katecholamine steht. Zudem hatten Versuche an adrenalectomierten Ratten ergeben, daß die unter dem simultanen Einfluß von Adrenalin und Theophyllin beobachtete Insulinsekretion durch

Zugabe des α -Rezeptorenblockers Phentolamin gehemmt werden konnte (43,64). Unter Berücksichtigung dieser Befunde muß auch die nach akuter Bolusapplikation von 0,24 g Theophyllin nur außerordentlich geringe Insulinsekretion zumindest teilweise auf einen hemmenden Einfluß durch Katecholamine bezogen werden.

Die für die Langzeitversuche gewählten Versuchsbedingungen wurden aufgrund der im akuten Versuch erhaltenen Resultate entsprechend modifiziert. Für die initiale Bolusapplikation wurde die doppelte Theophyllinmenge von 0,48 g gewählt, für die nachfolgende Dauerinfusion 0,48 g Theophyllin/Stunde. Bei dieser Versuchsanordnung konnte bereits nach alleiniger Applikation von Theophyllin ein deutlicher Zweiphasenverlauf beobachtet werden. Das quantitative Ausmaß der Insulinfreisetzung nach der einleitenden Bolusinjektion war etwas stärker ausgeprägt als nach der Theophyllinapplikation von 0,24 g im akuten Versuch. Anschließend fiel der Insulinspiegel wieder ab, stieg aber im Verlauf des weiteren zweistündigen Versuches wieder auf das zwei- bis sechsfache der Ausgangskonzentrationen an. Somit lassen diese Langzeitversuche den Schluß zu, daß Theophyllin nicht nur eine Insulinfreisetzung aus dem ersten Pool, sondern auch eine solche aus dem zweiten Pool der Langerhansschen B-Zellen bewirkt. Daß jedoch auch bei Langzeitversuchen Gegenregulationen von Seiten des Sympathikus möglich sind, läßt sich am Verhalten des simultan bestimmten Blutzuckerspiegels ableiten, der trotz der erhöhten Insulinsekretion im Verlaufe des gesamten Versuches - wenn auch nur geringgradig, so aber doch kontinuierlich - anstieg.

Dieser Effekt könnte über eine durch Adrenalin bewirkte Glykogenolyse in Leber und Muskulatur erklärt werden. Andererseits stellt sich die Frage, weshalb die freigesetzten Insulinmengen zu keinem Abfall des Blutzuckerspiegels führten. Aufgrund der im akuten sowie auch im Langzeitversuch gemessenen Insulinkonzentrationen muß angenommen werden, daß die freigesetzten Hormonmengen insgesamt nicht ausreichen, um die Blutzuckerkonzentrationen entsprechend zu senken. Möglicherweise wird ein solcher Effekt auch durch Einwirkung insulinantagonistischer Hormone verhindert, zumal die gewählten Versuchsbedingungen auf einwirkende Streßmechanismen hinweisen.

Vergleicht man das Verhalten der Insulinsekretion nach Verabreichung von Theophyllin mit dem Sekretionsmechanismus nach Applikation von Tolbutamid, so läßt sich feststellen, daß die Bolusgabe von Tolbutamid zu einer wesentlich stärker ausgeprägten initialen Insulinsekretion führt als die Bolusapplikation von Theophyllin. Darüberhinaus fiel auf, daß die nachfolgende Tolbutamid-Dauerinfusion keine weitere Insulinfreisetzung zur Folge hatte. Im Gegensatz zu Theophyllin bleibt also die Insulinsekretion aus dem zweiten Pool der Langerhansschen Inseln nach Tolbutamidinfusion aus. Dieses Phänomen konnte durch das Studium der Insulinsekretion nach simultaner Applikation beider Wirkstoffe bestätigt werden. Hier kam es im Gegensatz zur alleinigen Tolbutamidgabe nicht nur zur Ausbildung eines ersten Peaks, sondern auch zur Ausbildung eines zweiten Peaks.

Dieser zweite Peak muß also aufgrund des Sekretionsverhaltens nach Tolbutamid einerseits und nach kombinierter Anwendung beider Wirkstoffe andererseits auf einen Theophyllineffekt zurückgeführt werden. In weiterführenden Untersuchungen müßte nun geklärt werden, ob die Insulinsekretion aus dem zweiten Pool durch Hemmung der Insulinsynthese ausbleibt.

Die Sekretionsdynamik war weiterhin dadurch charakterisiert, daß die initiale Insulinfreisetzung bei kombinierter Verabreichung von Theophyllin und Tolbutamid sowohl im akuten wie auch im Langzeitversuch rascher erfolgte als nach Tolbutamidgabe allein. Diese Beobachtung weist darauf hin, daß die zusätzliche Verabreichung von Theophyllin die sekretionsbereiten Insulinreserven rascher mobilisiert. Der Mechanismus dieses Effektes ist unbekannt. Ob hierbei durchblutungssteigernde Einflüsse eine Rolle spielen, muß zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch offen bleiben.

Das quantitative Ausmaß der initialen Insulinfreisetzung konnte durch die alleinige Verabreichung von Theophyllin nur bei einigen wenigen Probanden im akuten und auch im Langzeitversuch gesteigert werden. Unter Berücksichtigung der Gesamtkollektive konnten jedoch keine signifikanten quantitativen Unterschiede gesichert werden. Dies gilt allerdings nur für das Verhalten der Insulinsekretion aus dem ersten Pool, nicht aber für das aus dem zweiten Pool der Langerhansschen Inseln.

Die nach alleiniger Tolbutamid-Applikation gefundene Steigerung der Insulinsekretion mit Maximalwerten in den ersten Minuten nach Verabreichung des Sulfonylharnstoffes und die daraufhin einsetzende Blutzuckersenkung war zu erwarten. Inzwischen ist auch bewiesen, daß die Insulinsekretion nach Stimulation mit Sulfonylharnstoffen nur aus dem ersten Pool erfolgt (18). Eine Ausnahme scheint die Glibencamid-induzierte Insulinsekretion darzustellen. Der genaue Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe ist jedoch bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch immer nicht restlos geklärt.

Wahrscheinlich ist, daß Sulfonylharnstoffe ihre β -zytotrope Wirkung nicht über Aktivitätsänderungen der Adenylcyclase und damit über Änderungen der cAMP-Synthese erreichen. Möglicherweise handelt es sich beim Tolbutamid um eine Art Kofaktor, der die sekretorische Ansprechbarkeit der B-Zelle gegenüber Glukose steigert (1). Auch heute ist noch nicht endgültig geklärt, ob Sulfonylharnstoffe die Insulinfreisetzung auch in Abwesenheit von Glukose stimulieren. Während frühere Untersuchungen an total isolierten, extrakorporal und blutfrei perfundierten Hundebauchspeicheldrüsen gezeigt haben, daß die Anwesenheit von Glukose für die Insulinfreisetzung durch Sulfonylharnstoffe nicht erforderlich ist (48,58), ist neueren Untersuchungen zufolge die insulinfreisetzende Wirkung des Tolbutamids an die Anwesenheit von Glukose gebunden (1,63). Hierbei scheinen Glukosemetaboliten keine oder eine nur untergeordnete Rolle zu spielen, zumal die Wirkung des Tolbutamids auch bei Hemmung der Glukosephosphorylierung durch Mannheptulose (17,34,36,61) sowie nach Blockade des Pentosephosphat-Shunts durch 6-Aminonikotinamid noch nachweisbar ist (1).

Diese Beobachtungen legen nahe, daß nicht ein Glukosemetabolit, sondern die Anwesenheit des Glukosemoleküls per se - vielleicht an eine Rezeptorenstelle gebunden - zur Erzielung der Tolbutamid-induzierten Insulinfreisetzung nötig ist (1).

Die im Gegensatz zu alleiniger Tolbutamidgabe raschere Freisetzung des Insulins aus dem ersten Pool der B-Zellen bei simultaner Verabreichung von Tolbutamid und Theophyllin ist unter Berücksichtigung der Gesamtergebnisse also nicht gleichbedeutend mit einer quantitativ vermehrten Hormonfreisetzung. Andererseits konnte zumindest im Tierversuch gezeigt werden, daß die durch 1 mg Aminophyllin erreichte Insulinsekretion bei der Maus durch zusätzliche Gabe von Tolbutamid gering erhöht werden konnte. Diese Beobachtung traf jedoch nicht für alle Versuchstiere zu (40). Im Gegensatz zu diesen in vivo-Befunden unterscheiden sich die in vitro-Versuche im wesentlichen dadurch, daß die Tolbutamid-induzierte Insulinfreisetzung durch Methylxanthine sogar potenziert werden kann. Versuche mit Kulturen von foetalem Ratten- und Menschenpankreas hatten gezeigt, daß die Tolbutamid-induzierte Insulinfreisetzung durch Koffein erheblich gesteigert werden kann (23,39). Auch an isolierten Inseln der Ratte konnte der potenzierende Einfluß von Aminophyllin auf die Tolbutamid-bedingte Insulinsekretion beobachtet werden (Ammon, persönl. Mitteilung, 42). Die Interpretation auch dieser Differenzen zwischen in vivo- und in vitro-Versuchen muß die gleichen Gesichtspunkte berücksichtigen wie sie eingangs erläutert wurden. Insbesondere scheinen die viel niedrigeren Theophyllindosen der in vivo-Versuche für die unterschiedlichen Meßergebnisse verantwortlich zu sein.

Daß die Dosisabhängigkeit eine maßgebende Rolle spielt, wurde auch beim Vergleich der Bolusapplikation von 0,24 g Theophyllin im Akutversuch und der von 0,48 g Theophyllin zu Beginn der Langzeitversuche deutlich. Wenn auch die basalen Insulinspiegel zu Beginn der Langzeitinfusionen insgesamt etwas höher waren, so war die initiale Nettofreisetzung von Insulin nach Applikation von 0,48 g Theophyllin insgesamt stärker ausgeprägt als nach Gabe von 0,24 g Theophyllin. Weiterhin müssen für die unterschiedlichen Ergebnisse der in vitro- und in vivo-Versuche die sympathikotonen Eigenschaften des Theophyllins berücksichtigt werden, die über die Freisetzung von Katecholaminen zu einer verstärkten Gegenregulation führen und damit die Insulinwirkung weitgehend aufheben.

Der im Gegensatz zur alleinigen Verabreichung von Tolbutamid beobachtete schnellere Wiederanstieg der Blutzuckerkonzentrationen nach kombinierter Verabreichung von Theophyllin und Tolbutamid im Rahmen der Kurz- und Langzeitversuche weist möglicherweise ebenfalls darauf hin, daß das Theophyllin durch seine Wirkung auf den Sympathikotonus zu einer rascheren Gegenregulation führt.

Zusammenfassung :

Faßt man die Resultate der akuten Versuche und der Langzeitstimulationen unter Berücksichtigung der in vivo- und in vitro-Versuche anderer Autoren zusammen, so ergeben sich folgende Schlußfolgerungen :

1. Theophyllin hat eine β -zytotrope Wirkung.
2. Die β -zytotrope Wirkung von Theophyllin ist sowohl im in vitro- als auch im in vivo-Experiment nachweisbar.
3. Die insulinfreisetzende Wirkung von Theophyllin ist mit sehr großer Wahrscheinlichkeit dosisabhängig.
4. Die mit pharmakodynamischen Theophyllinmengen induzierte Insulinsekretion nach initialer Bolus- und nachfolgender Langzeitinfusion läßt einen Zweiphasenverlauf erkennen, der auf eine insulinfrei-setzende Wirkung aus dem ersten und zweiten Pool der Langerhans-schen B-Zellen schließen läßt.
5. Das quantitative Ausmaß der Theophyllin-induzierten Insulinsekretion ist insgesamt gering; dies gilt in erster Linie für die Insulinsekretion aus dem ersten Pool, jedoch auch für die aus dem zweiten Pool.
6. Die Theophyllin-induzierte Insulinsekretion führt zu keiner Senkung des Blutzuckerspiegels. Ursache dieses Phänomens ist vermutlich der gleichzeitig nachweisbare sympathikotone Effekt des Theophyllins, der Katecholamin-bedingte Gegenregulationen auslöst.
7. Die Tolbutamid-induzierte initiale Insulinsekretion erfolgt unter dem gleichzeitigen Einfluß von Theophyllin rascher.
8. Der Wiederanstieg der Blutzuckerkonzentrationen nach vorausgegangener Tolbutamidapplikation erfolgt bei gleichzeitiger Verabreichung von Theophyllin rascher.
9. Tolbutamid stimuliert lediglich die Insulinsekretion aus dem ersten Pool, Theophyllin dagegen auch die aus dem zweiten Pool der Langerhansschen B-Zellen.

10. Die Theophyllin-induzierte Insulinsekretion aus dem zweiten Pool der Langerhansschen Inseln legt einen Einfluß dieses Wirkstoffes auf die Insulinneubildung nahe.
11. Die Theophyllin-induzierte Insulinsekretion ist wahrscheinlich an die Anwesenheit basaler Glukosekonzentrationen gebunden.
12. Die Theophyllin-induzierte Insulinsekretion kommt möglicherweise durch eine Hemmung des Phosphodiesterasesystems und einen dadurch bedingten Konzentrationsanstieg von cAMP zustande. Hierbei scheinen auch die durch Theophyllin intrazellulär vermehrt freigesetzten Kalziumionen eine Rolle zu spielen.

TABELLEN

Tab. 1 a
Insulinkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) von 14 Probanden im 60-Minuten-Versuch nach intravenöser Applikation von 0,24 g Theophyllin

		-15'	0'	1'	2'	3'	5'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
1	F.J., 22J, 62kg, 175cm ♂	4	1	7	7	7	8	0	7	0	7	2	0
2	V.U., 22J, 63kg, 176cm ♂	2	1	0	1	3	6	4	7	1	2	1	1
3	L.D., 29J, 75kg, 165cm ♂	4	6	9	13	10	14	6	6	3	6	5	5
4	M.H., 21J, 73kg, 180cm ♂	3	4	7	6	8	10	4	5	6	12	8	4
5	D.H., 20J, 64kg, 170cm ♂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	G.M., 22J, 70kg, 185cm ♂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	N.M., 23J, 80kg, 185cm ♂	0	1	0	2	2	3	2	2	1	0	0	0
8	B.O., 25J, 76kg, 190cm ♂	7	2	5	5	11	5	4	2	5	1	5	7
9	W.E., 24J, 65kg, 169cm ♀	0	2	3	2	1	2	5	16	6	3	3	1
10	W.A., 24J, 78kg, 188cm ♂	1	0	2	0	3	5	2	1	1	1	0	0
11	R.G., 22J, 65kg, 182cm ♂	9	21	23	15	17	22	11	19	11	17	13	17
12	St.J., 23J, 63kg, 176cm ♂	13	13	14	21	21	20	23	18	19	15	13	20
13	H.M., 22J, 55kg, 173cm ♀	5	6	7	6	10	12	7	8	4	10	3	4
14	L.U., 29J, 60kg, 169cm ♂	7	0	4	4	8	15	0	7	5	5	0	2

Tab. 1 b
Blutzuckerkonzentrationen (mg/100 ml) von 14 Probanden im 60-Minuten-Versuch
nach intravenöser Applikation von 0,24 g Theophyllin

	-15'	0'	1'	2'	3'	5'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
1 F.J.	90	91	92	87	83	85	86	80	92	81	91	85
2 V.U.	88	86	88	88	89	77	89	90	87	92	92	87
3 L.D.	82	80	84	81	81	83	80	79	82	79	83	83
4 M.H.	98	95	94	99	96	97	97	96	92	92	95	101
5 D.H.	76	74	68	77	72	71	71	74	77	70	77	73
6 G.M.	88	88	89	89	88	87	90	87	89	89	89	91
7 N.M.	83	83	87	87	89	88	91	83	87	88	86	87
8 B.O.	87	86	89	93	89	89	90	93	90	84	92	93
9 W.E.	84	84	79	80	89	100	83	80	66	91	82	63
10 W.A.	86	80	87	91	91	112	87	86	80	84	95	90
11 R.G.	86	69	89	86	92	92	93	92	92	92	93	95
12 St.J.	75	75	82	84	86	89	85	83	85	85	86	80
13 H.M.	77	72	75	77	79	79	69	75	76	79	78	81
14 L.U.	91	104	115	110	110	108	105	110	104	102	97	99

Tab. 1 c

Vergleich der Insulinkonzentrationen des 60-Minuten-Versuchs nach
intravenöser Applikation von 0,24 g Theophyllin im Wilcoxon-Wilcoxon-Test

-15'	0'	1'	2'	3'	5'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
4,0	2,0	5,0	5,0	8,0	8,0	4,0	7,0	4,0	5,0	3,0	2,0 (M)
	n.s.	n.s.	n.s.	P ₂	P ₁	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-15'
		n.s.	n.s.	P ₂	P ₁	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0'
			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1'
			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	2'
				n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	3'
					n.s.	n.s.	n.s.	P ₂	P ₁	P ₁	5'
(M) = Median						n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	10'
P ₁ : $p < 0,01$								n.s.	n.s.	n.s.	20'
P ₂ : $0,05 > p > 0,01$									n.s.	n.s.	30'
										n.s.	40'
											50'
											60'

Tab. 2 a
Insulinkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) von 14 Probanden im 60-Minuten-Versuch
nach intravenöser Applikation von 1,0 g Tolbutamid

	-15'	0'	1'	2'	3'	5'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
1 F.J.	1	0	45	41	38	32	26	14	6	7	5	5
2 V.U.	5	11	63	66	47	33	27	16	10	11	13	14
3 L.D.	6	8	64	90	87	91	69	32	13	11	9	8
4 M.H.	9	4	28	64	69	47	36	35	19	16	10	12
5 D.H.	2	1	70	65	56	50	45	33	25	13	11	10
6 G.M.	1	1	38	53	50	46	36	24	7	0	0	0
7 N.M.	0	0	47	89	86	67	32	1	1	0	0	0
8 B.O.	1	0	31	39	39	25	21	12	6	4	3	4
9 W.E.	0	6	102	166	154	153	111	105	24	18	14	15
10 W.A.	4	5	21	35	36	36	25	16	8	7	4	4
11 R.G.	3	0	77	56	59	52	36	26	8	10	0	2
12 St.J.	5	4	102	102	90	65	47	30	18	17	15	10
13 H.M.	11	16	28	31	41	26	17	24	62	68	59	49
14 L.U.	12	10	22	43	40	36	36	23	8	13	9	12

Blutzuckerkonzentrationen (mg/100 ml) von 14 Probanden im 60-Minuten-Versuch nach intravenöser Applikation von 1,0 g Tolbutamid

Tab. 2 b

	-15'	0'	1'	2'	3'	5'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
1 F.J.	82	73	75	71	76	73	52	29	29	45	64	69
2 V.U.	100	102	94	89	77	62	53	43	46	60	80	82
3 L.D.	77	84	92	95	95	86	77	41	45	54	57	74
4 M.H.	98	99	100	102	106	94	94	66	53	40	66	68
5 D.H.	85	87	95	92	93	86	84	61	50	52	70	77
6 G.M.	86	88	88	86	89	88	83	66	52	48	68	68
7 N.M.	86	87	94	94	98	92	84	44	32	44	67	65
8 B.O.	88	85	85	88	89	88	82	73	57	64	73	71
9 W.L.	87	79	77	86	80	64	67	49	47	66	66	72
10 W.A.	77	79	81	79	77	80	69	61	52	53	60	67
11 R.G.	86	85	89	86	85	81	71	60	52	54	64	69
12 St.J.	95	90	89	90	90	85	93	96	57	51	79	70
13 H.M.	59	66	49	59	58	65	69	83	70	75	81	71
14 L.U.	81	91	91	91	91	93	84	63	53	45	54	68

Tab. 2 c Vergleich der Insulinkonzentrationen des 60-Minuten-Versuches nach intravenöser Applikation von 1,0 g Tolbutamid im Wilcoxon-Wilcoxon-Test

-15'	0'	1'	2'	3'	5'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
4,0	4,0	47,0	64,0	56,0	47,0	36,0	24,0	10,0	11,0	9,0	10,0 (M)
	n.s.	P ₁	P ₁	P ₁	P ₁	P ₁	P ₂	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
											-15'
		P ₁	P ₁	P ₁	P ₁	P ₁	P ₂	n.s.	n.s.	n.s.	0'
			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	P ₁	P ₁
											1'
				n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	P ₁	P ₁	P ₁	P ₁
											2'
				n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	P ₂	P ₁	P ₁	P ₁
											3'
					n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	P ₁	P ₁	P ₁
											5'
											10'
							n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
											20'
											30'
											40'
											50'
											60'

(M) = Median

P₁ : p < 0,01

P₂ : 0,05 > p > 0,01

Tab. 3 a
Insulinkonzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) von 14 Probanden im 60-Minuten-Versuch nach intravenöser Applikation von 0,24 g Theophyllin und 1,0 g Tolbutamid

	-15'	0'	1'	2'	3'	5'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
1 F.J.	2	1	71	64	60	40	24	17	10	13	11	5
2 V.U.	3	3	62	42	50	38	24	13	5	5	6	6
3 L.D.	2	2	120	119	102	104	84	41	15	9	3	3
4 M.H.	8	5	60	61	48	43	26	32	20	18	12	11
5 D.H.	0	0	90	58	44	42	27	18	16	8	8	10
6 G.M.	0	5	64	75	98	73	47	31	18	13	21	12
7 N.M.	0	0	90	70	59	39	29	11	2	3	2	2
8 B.O.	6	8	64	74	137	111	26	20	20	16	2	16
9 W.E.	0	5	170	146	144	121	133	52	13	19	8	15
10 W.A.	0	0	120	103	84	67	55	26	14	9	4	3
11 R.G.	0	0	49	60	55	48	41	28	10	2	5	1
12 St.J.	3	0	18	41	52	47	34	32	9	8	7	2
13 H.M.	7	6	10	47	48	47	49	33	21	16	11	15
14 L.U.	5	8	86	69	61	49	41	22	7	17	9	8

Blutzuckerkonzentrationen (mg/100 ml) von 14 Probanden im 60-Minuten-Versuch nach intravenöser Applikation von 0,24 g Theophyllin und 1,0 g Tolbutamid

Tab. 3 b

	-15'	0'	1'	2'	3'	5'	10'	20'	30'	40'	50'	60'
1 F.J.	85	85	88	84	87	104	77	62	46	54	59	71
2 V.U.	85	85	89	90	92	82	70	53	49	63	84	88
3 L.D.	91	89	84	81	81	81	77	58	49	45	59	64
4 M.H.	94	91	91	88	95	89	82	65	46	70	74	76
5 D.H.	82	90	87	89	84	82	76	63	63	61	78	79
6 G.M.	85	87	91	92	94	87	77	58	55	64	68	74
7 N.M.	81	88	89	89	88	79	50	35	40	56	59	69
8 B.O.	83	90	93	90	90	86	83	67	54	55	69	76
9 W.E.	90	97	94	93	93	89	88	52	56	80	80	83
10 W.A.	75	83	85	85	83	79	72	56	44	48	61	71
11 R.G.	85	93	86	88	85	87	85	66	50	56	63	72
12 St.J.	86	81	85	96	90	91	81	64	52	60	80	77
13 H.M.	79	80	81	79	82	81	74	55	43	42	60	68
14 L.U.	88	97	97	100	76	80	85	74	36	73	82	82

Tab. 3 c. Vergleich der Insulinkonzentrationen des 60-Minuten-Versuches nach intravenöser Applikation von 0,24 g Theophyllin und 1,0 g Tolbutamid im Wilcoxon-Wilcoxon-Test

[illegible]

Tab. 4 a

Insulin (IMI)-Konzentrationen ($\mu\text{E/ml}$) bei Stoffwechselgesunden ($n = 4$)

- a) nach intravenöser Applikation von 0,48 g Theophyllin (als Bolus) und nachfolgender Langzeitinfusion mit 0,48 g Theophyllin/60 min. über 2 Std.
- b) nach intravenöser Applikation von 0,5 g Tolbutamid (als Bolus) und nachfolgender Langzeitinfusion mit 0,5 g Tolbutamid/60 min. über 2 Std.
- c) nach kombinierter intravenöser Applikation von 0,48 g Theophyllin und 0,5 g Tolbutamid (als Bolus) und nachfolgender Langzeitinfusion mit 0,48 g Theophyllin + 0,5 g Tolbutamid/60 min. über 2 Std.

THEOPHYLLIN		-15'	0'	1'	2'	3'	4'	5'	8'	10'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
Sch.W., 51J, 69kg, 172cm, σ^{a}	12	12	14	15	18	18	26	25	17	14	13	11	18	26	27	27	28	25
B.D., 25J, 68kg, 175cm, σ^{a}	18	21	16	20	20	27	28	31	26	16	16	13	19	12	20	25	32	29
St.G., 22J, 70kg, 178cm, σ^{a}	4	1	9	9	10	17	24	10	8	4	3	2	25	24	21	18	16	16
O.M., 48J, 85kg, 189cm, σ^{a}	14	14	12	10	16	28	25	22	20	12	17	25	21	32	30	27	35	35
TOLBUTAMID																		
Sch.W.,	14	14	27	49	70	70	56	32	26	20	13	8	14	10	7	21	15	15
B.D.,	10	16	12	15	37	65	79	83	37	19	7	12	22	11	8	20	16	16
St.G.,	10	8	81	209	220	151	59	48	16	10	7	12	13	15	6	9	8	8
O.M.,	6	13	13	12	16	11	56	66	68	30	15	9	18	20	17	17	8	8
THEOPH. + TOLBUTAMID																		
Sch.W.,	8	13	29	56	74	62	43	30	25	20	20	32	37	29	36	36	40	40
B.D.,	14	17	15	9	72	97	112	82	29	19	20	35	41	29	33	26	27	27
St.G.,	15	19	112	196	204	118	115	60	29	32	23	28	24	18	32	36	75	75
O.M.,	10	11	7	13	13	65	70	50	22	16	19	24	18	30	24	23	21	21

Tab. 4 b

Glukose (BZ)-Konzentrationen (mg/100 ml) bei Stoffwechselgesunden ($n = 4$)

- a) nach intravenöser Applikation von 0,48 g Theophyllin (als Bolus) und nachfolgender Langzeitinfusion mit 0,48 g Theophyllin/60 min. über 2 Std.
 b) nach intravenöser Applikation von 0,5 g Tolbutamid (als Bolus) und nachfolgender Langzeitinfusion mit 0,5 g Tolbutamid/60 min. über 2 Std.
 c) nach kombinierter intravenöser Applikation von 0,48 g Theophyllin und 0,5 g Tolbutamid (als Bolus) und nachfolgender Langzeitinfusion mit 0,48 g Theophyllin + 0,5 g Tolbutamid/60 min. über 2 Std.

THEOPHYLLIN	-15'	0'	1'	2'	3'	4'	5'	8'	10'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
	Sch.W.	84	82	88	89	96	91	92	92	95	89	97	99	104	108	106	112
B.D.		77	71	78	79	74	71	67	66	75	73	74	79	86	93	90	88
St.G.		77	74	85	89	92	89	85	85	80	84	89	92	96	94	100	99
O.M.		84	81	77	83	86	83	90	84	79	86	90	96	92	98	98	106
TOLBUTAMID																	
	Sch.W.	75	86	78	77	79	75	82	76	80	79	68	63	74	80	80	90
B.D.		85	81	89	90	90	84	87	87	78	70	59	66	79	84	77	85
St.G.		86	107	119	107	76	34	46	53	35	25	51	52	57	62	73	71
O.M.		85	85	80	81	81	79	82	77	80	63	61	58	72	70	79	75
THEOPH. + TOLBUTAMID																	
	Sch.W.	80	81	80	87	83	89	95	90	83	72	60	56	77	79	86	78
B.D.		74	81	80	80	83	76	71	79	70	62	51	74	70	84	80	88
St.G.		91	88	90	90	101	96	94	85	79	74	54	57	68	83	89	86
O.M.		91	90	86	93	93	88	88	84	72	56	50	74	87	83	89	82

L I T E R A T U R

LITERATUR

1. Ammon, H.P.T. and J. Steinke :
Effect of 6-Aminonicotinamide on Insulin Release and C-14 Glucose
Oxidation by Isolated Pancreatic Rat Islets: Difference between
Glucose, Tolbutamide and Aminophyllin
Endocrinology 91 (1972), 33-38
2. Andersson, A. and C. Hellerström :
Metabolic Characteristics of Isolated Pancreatic Islets in
Tissue Culture
Diabetes 21 (Suppl. 2) (1972), 546-554
3. Ashcroft, S.J.H., Basset, J.M., P.J. Randle :
Isolation of Human Pancreatic Islets of Releasing
Insulin and Metabolising Glucose in Vitro
The Lancet 1 (1971), 888-889
4. Ashcroft, S.H.J., Randle, P.J. and I.-B. Täljedal :
Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase Activity in Normal Mouse
Pancreatic Islets
FEBS Letters 20 (1972), 263-266
5. Ashmore, James :
Insulin and Adrenergic Receptors
Federation Proceedings 29 (1970), 1386-1387
6. Atkins, T. and A. J. Matty :
Adenyl Cyclase and Phosphodiesterase Activity in the Isolated
Islets of Langerhans of Obese Mice and their Lean Litter Mates:
The Effect of Glucose, Adrenaline and Drugs on Adenyl Cyclase
Activity
J. Endocrinology 51 (1971), 67-78

7. Basabe, J.C., Lopez, N.L., Viktora, J.K. and F.W.Wolff :
Insulin Secretion Studies in the Perfused Rat Pancreas
II. Effect of Glucose, Glucagon, 3'5' Adenosine
Monophosphate, Theophylline, Imidazole and Phenoxybenzamine;
Their Interaction with Diazoxide
Diabetes 20 (1971), 457-466
8. Bowen, V. and N.R. Lazarus :
Glucose-Mediated Insulin Release from Mouse Islets of
Langerhans: Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase
Diabetes 22 (1973), 738-743
9. Burr, I.M., Balant, L., Stauffacher, W. and A.E. Renold :
Perifusion of Rat Pancreatic Tissue In Vitro:
Substrate Modification of Theophylline-Induced Biphasic
Insulin Release
The Journal of Clinical Investigation 49 (1970), 2097-2105
10. Burr, I.M., Kanazawa, Y., Marliss, E.B. and A.E. Lambert :
Biphasic Insulin Release from Perifused Cultured Fetal
Rat Pancreas - Effects of Glucose, Pyruvate and Theophylline
Diabetes 20 (1971), 592-597
11. Cameron, D.P., Stauffacher, W., Amherdt, M., Orci, L. and A.E. Renold :
Kinetics of Immunoreactive Insulin Release in Obese
Hyperglycemic Laboratory Rodents
Endocrinology 92 (1972), 257-264
12. Campell, R.C.:
Statistische Methoden für Biologie und Medizin
Thieme Verlag Stuttgart (1971)

13. Carol1, K.F. and P.J. Nestel :
Diurnal Variation in Glucose Tolerance and in Insulin
Secretion in Man
Diabetes 22 (1973), 333-348
14. Conard, V., Rasio, E., J.R.M. Franckson :
Physiological Interpretations of Glucose Tolerance Tests.
In: E.F. Pfeiffer: Handbuch des Diabetes mellitus Bd. II
J.F. Lehmanns Verlag München (1971)
15. Cerasi, E. and R. Luft :
The Effect of an Adenosine -3'5'-Monophosphate Diesterase
Inhibitor (Aminophyllin) on the Insulin Response to Glucose
Infusion in Prediabetic and Diabetic Subjects
Hormone and Metabolic Research 1 (1969), 162-168
16. Chez, R.A., Mintz, D.H., Horger III, E.O. and D.L.Hutchinson :
Factors Affecting the Response to Insulin in the Normal
Subhuman Pregnant Primate
The Journal of Clinical Investigation 49 (1970), 1517-1526
17. Coore, H.G. and P.J. Randle :
Regulation of Insulin Secretion Studied with Pieces of Rabbit
Pancreas Incubated in Vitro.
Biochem.J.93 (1964), 66-69
18. Curry, D.L., Bennett, L.L. and G.M. Grodsky :
Dynamics of Insulin Secretion by the Perfused Rat Pancreas
Endocrinology 83 (1968), 572-584
19. Efendic, S., Cerasi, E. and R. Luft :
Arginine-Induced Insulin Release in Relation to the
Cyclic AMP System in Man
J. Clin. Endocrin. and Metab. 34 (1972), 67-72

20. Ensink, J.W., Stoll, R.W., Gale, C.C., Santen, R.J.,
Touber, J.L. and R.H. Williams :
Effect of Aminophylline on the Secretion of Insulin,
Glucagon, Luteinizing Hormone and Growth Hormone in Humans
J. Clin. Endocrin. and Metab. 31 (1970), 153-161
21. Farbwerke Hoechst AG: Arbeitsanleitung zum Radioimmunbesteck Insulin
Frankfurt/M.(1975)
22. Feinberg, L.J., Sandberg, H., de Castro, O. and S. Bellet :
Effects of Coffee Ingestion on Oral Glucose Tolerance
Curves in Normal Human Subjects
Metabolism 17 (1968), 916-922
23. Fujimoto, W.Y. and R. H. Williams :
Insulin Release from Cultured Fetal Human Pancreas
Endocrinology 91 (1972), 1133-1136
24. Geigy, J.R. AG :
Wissenschaftliche Tabellen
Basel (1960)
25. Grabner, W., Bergner, D., B. Sommer :
Über die Zuverlässigkeit radioimmunologischer Insulinbestimmungen
Schweiz. med. Wschr. 104 (1974), 234-239
26. Grasso, S., Messina, A., Saporito, N. and G. Reitano :
Effect of Theophylline, Glucagon and Theophylline plus
Glucagon on Insulin Secretion in the Premature Infant
Diabetes 19 (1970), 837-841

27. Green, J.C., Howell, S.L., Montague, W., K.W. Taylor :
Regulation of Insulin Release from Isolated Islets of Langerhans
of the Rat in Pregnancy - The role of 3'5'-Cyclic-Monophosphate
Biochem. J. 134 (1973), 481-487
28. Goldfine, J.D., Perlman, R., J. Roth :
Inhibition of Cyclic 3'5'-AMP Phosphodiesterase in Islets Cells
and other Tissues by Tolbutamide
Nature 234 (1971), 295-297
29. Hellman, B., Sehlin, J. and I.-B. Täljedal :
Calcium Uptake by Pancreatic β -Cells as Measured
with the Aid of ^{45}Ca and Mannitol- ^3H
American Journal of Physiology 221 (1971), 1795-1801
30. Hellman, B., Sehlin, J. and I.-B. Täljedal :
The Pancreatic β -Cell Recognition of Insulin Secretagogues.
II. Site of Action of Tolbutamide
Biochem. Biophys. - Res. Commun. 45 (1971), 1384-1388
31. Helwig, I. und S. Vrbanc :
Über das Wachstum der Pankreaszellen von Säugetieren
als Monolayer Cultures
III. Beeinflussung der Insulinsekretion durch Coffein und
Glucose
Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt (1969)
32. Howell, S.L., W. Montague :
Adenylate Cyclase Activity in Isolated Rat Islets of Langerhans.
Effects of Agents which Alter Rates of Insulin Secretion
Biochem. Biophys. Acta 320 (1973), 44-52

33. Idahl, L.-A. and B. Hellman :
Regulation of Pancreatic β -Cell Glycogen through Cyclic
-3,5-AMP
Diabetologia 7 (1971), 139-142
34. Kanazawa, Y., Orci, L. and A.E. Lambert :
Biosynthesis and Release of Insulin in Organ
Cultures of Fetal Rat Pancreas
Acta Diabet. Lat. 1 (1969), 505-537
35. Lacy, P.E., Young, D.A. and C.J. Fink :
Studies in Insulin Secretion in Vitro from Isolated
Islets of the Rat Pancreas
Endocrinology 83 (1968), 1155-1161
36. Lambert, A.E. :
Biochemical and Morphological Studies of Cultured Fetal Rat
Pancreas
Thesis 1970, University of Geneva, Switzerland (1970)
37. Lambert, A.E., Junod, A., Stauffacher, W., Renaud, B.J. and A.E. Renold :
Organ Culture of Fetal Rat Pancreas
I. Insulin Release Induced by Caffeine and by Sugars and
some Derivates
Biochem. Biophys. Acta 184 (1969), 529-539
38. Lambert, A.E., Kanazawa, Y., Halter, J.B., Orci, L., Rouiller, C.,
A.E. Renold :
Insulin Release from Fetal and Newborn Rat Pancreas
In Vitro: Role of the Adenyl Cyclase System
Acta Diabet. Lat. 7 (1970), 229-261

39. Lambert, A.E., Renaud, B.J., A.E. Renold :
Enhancement by Caffeine of Glucagon-Induced and
Tolbutamide-Induced Insulin Release from Isolated Fetal
Pancreatic Tissue
The Lancet 1 (1967), 819-820
40. Lebovitz, H.E. and K. Pooler :
ACTH-Mediated Insulin Secretion: Effect of Aminophylline
Endocrinology 81 (1967), 558-564
41. Levey, G.S., Schmidt, W., D.H. Mintz :
Activation of Adenylcyclase in a Pancreatic Islet Cell Adenoma
by Glucagon and Tolbutamide
Metabolism 21 (1972), 93-98
42. Loubatieres, A.L., Loubatieres-Maniani, M.M. et J. Chapal :
Interaction entre le Tolbutamide et la Théophylline étudiée
sur la sécrétion d'insuline du pancréas isolé et perfusé du Rat
Compte Rend. Sean. Soc. Biol. ses Fils 167 (1973), 1892-1895
43. Malaisse, W.J., Brisson, G. and F. Malaisse-Lagae:
The Stimulus-Secretion coupling of Glucose-Induced Insulin-Release
I. Interaction of epinephrine and alkaline earth cations
J. Lab. Clin. Med. 76 (1970), 895-902
44. Malaisse, W.J. and F. Malaisse-Lagae :
Stimulation of Insulin Secretion by Noncarbohydrate Metabolites
J. Lab. Clin. Med. 72 (1968), 438-448
45. Malaisse, W.J., Malaisse-Lagae, F. and D. Mayhew :
A Possible Role for the Adenylcyclase System in Insulin Secretion
The Journal of Clinical Investigations 46 (1967), 1724-1734

46. Marco, J., Diaz-Fierros, M., Baroja, I., Villanueva, M.L. and I. Valverde :
Opposite Effects of Aminophylline on Arginine-Induced Glucagon and Insulin Secretion in Humans
Diabetes 21 (1972), 289-294
47. Matschinsky, F.M., Landgraf, R., Ellerman, J. and J.Kotler-Brajtburg :
Glucoreceptor Mechanisms in Islets of Langerhans
Diabetes 21 (1972), 555-569
48. Mehnert, H., Schäfer, G., Kaliampetsos, G., Stuhlfauth, K. und W. Engelhardt :
Die Insulinsekretion des Pankreas bei extrakorporaler Perfusion II. Mitteilung: Durchströmung der Bauchspeicheldrüse mit Periston, Glukose, Carbutamid und Biguaniden
Klin. Wschr. 40 (1962), 1146
49. Milner, R.D.G. :
The Mechanism by which Leucine and Arginine Stimulate Insulin Release in Vitro
Biochem. Biophys. Acta 192 (1969), 154-156
50. Milner, R.D.G., Ashworth, M.A. and A.J. Barson :
Insulin Release from Human Fetal Pancreas in Vitro
Horm. Metab. Res. 3 (1971), 353-354
51. Montague, W. and J.R. Cook :
Adenosine 3'5'-Cyclic Monophosphate and Insulin Release
Biochem. J. 120 (1970), 9-10
52. Montague, W. and J.R. Cook :
The Role of Adenosine 3'5'-Cyclic Monophosphate in the Regulation of Insulin Release by Isolated Rat Islets of Langerhans
Biochem. J. 122 (1971), 115-120

53. Montague, W. and K.W. Taylor :
Pentitols and Insulin Release by Isolated Rat Islets of
Langerhans
Biochem. J. 109 (1968), 333-339
54. Niemann, E. :
Arbeitsanleitung zum Radioimmunbesteck Insulin der
Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt (1970)
55. Ryan, W.G., Nibbe, A.F., Th. B. Schwartz :
Beta-Cytotrophic Effects of Glucose, Glucagon and Tolbutamide
in Man
The Lancet 1 (1967), 1255-1256
56. Sachs, L. :
Statistische Auswertungsmethoden
Springer Verlag , Berlin-Heidelberg-New York (1969)
57. Sams, D.J. and W. Montague :
The Role of Adenosine 3'5'-Cyclic Monophosphate in the
Regulation of Insulin Release
Biochem. J. 129 (1972), 945-952
58. Schäfer, G., Mehnert, H., Kaliampetsos, G., Faust, G. and E. Gruber :
Die Insulinsekretion des Pankreas bei extrakorporaler Perfusion
I.Mitteilung: Material und Methodik, Voruntersuchung, Kritik
und Diskussion
Klin. Wschr. 40 (1962), 441
59. Schmidt, F.H.:
Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut- und Harnzucker unter
Berücksichtigung von Vergleichsuntersuchungen mit klassischen
Methoden
Internist 4 (1963), 554

60. Siedek, H., Hammerl, H., Henk, W., Köhn, H., Kränzl, Ch.,
Pichler, O. und M. Studlar :

Die Tagesprofile von Metaboliten des Kohlenhydrat- und
Fettstoffwechsels sowie des immunreaktiven Insulins unter
Coffein

Zeitschrift für Ernährungswissenschaft, Suppl. 14 (1967), 19-26

61. Simon, E., P.F. Kraicher :

The Blockade of Insulin Secretion by Mannoheptulose
Israel. J.med.Sci. 2 (1966), 785

62. Stange, K. und H.J. Henning :

Formeln und Tabellen der mathematischen Statistik
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1966)

63. Steinke, J. :

Zur Pathophysiologie des Diabetes mellitus
In: Diabetologie in Klinik und Praxis
Hrsg.: Mehnert, H. und K. Schöffling
Thieme Verlag, Stuttgart (1974)

64. Turtle, J.R., Littleton, G.K. and D.M. Kipnis :

Stimulation of Insulin Secretion by Theophylline
Nature 213 (1967), 727-728

65. Turtle, J.R. and D.M. Kipnis :

An Adrenergic Receptor Mechanism for the Control of
Cyclic 3'5' Adenosine Monophosphate Synthesis in Tissues
Biochem. Biophys. Res. Comm. 28 (1967), 797-802

66. Vance, J.E., Buchanan, K.D. and R. H. Williams :

Glucagon and Insulin Release
Influence of Drugs Affecting the Autonomic Nervous System
Diabetes 20 (1971), 78-82

67. Wachman, A., Hattner, R.S., George, B. and D.S. Bernstein :
Effects of Decaffeinated and Nondecaffeinated Coffee
Ingestion on Blood Glucose and Plasma Radioimmunoactive
Insulin Responses to Rapid Intravenous
Infusion of Glucose in Normal Man
Metabolism 19 (1970), 539-546
68. Weber, E. :
Grundriß der biologischen Statistik
Fischer-Verlag, Stuttgart (1967)
69. Wong, K.K., Symchowicz, S., Staub, M.S. and I.I.A. Tabachnick :
The in Vitro Effects of Catecholamine, Diazoxide and
Theophylline on Insulin Release
Life Sciences 6 (1967), 2285-2291
70. Yalow, R.S. and S.A. Berson :
Immunoassay of Endogenous Plasma Insulin in Man
The Journal of Clinical Investigation 39 (1960), 1157-1175

An dieser Stelle sei Herrn Prof. Dr. med. Demling für die
Übernahme des Referates herzlichst gedankt.

Für die Überlassung des Themas und die Unterstützung, die
mir bei der Durchführung dieser Arbeit jederzeit zuteil
wurde, sage ich Herrn Oberarzt Priv.-Doz. Dr. med. W. Grabner
meinen ganz besonderen Dank.

LEBENS LAUF

Am 5. Oktober 1947 wurde ich, Otto Bubmann, als Sohn des Mechanikermeisters Otto Bubmann und dessen Ehefrau Else, geb. Weiß, in Wassertrüdingen geboren.

Vom September 1954 bis Juli 1958 besuchte ich die Volksschule in Wassertrüdingen. Anschließend trat ich in das Gymnasium Gunzenhausen ein, wo ich 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Nach Ableistung des Wehrdienstes begann ich im Sommersemester 1969 das Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen. 1970 legte ich dort das Vorphysikum, 1971 das Physikum und am 27. Januar 1975 das Staatsexamen erfolgreich ab.

Seit Mai 1975 bin ich als Medizinalassistent an den Städtischen Krankenanstalten Nürnberg - zur Zeit in der II. Chirurgischen Klinik - tätig.

Erlangen, im Oktober 1976

Otto Friedrich Wilhelm B u b m a n n

Copy - Center 2000

852 ERLANGEN • Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197